

# Wpływ hiperurykemii na skórę

## Effects of hyperuricemia on the skin

Agnieszka Owczarczyk-Saczonek, Magdalena Krajewska-Włodarczyk, Waldemar Placek

Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie

Przegl Dermatol 2017, 104, 40–49  
DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2017.66221>

### STRESZCZENIE

#### SŁOWA KLUCZOWE:

dna moczanowa, łuszczyca, guzki dnawe, hiperurykemia.

#### KEY WORDS:

gout, psoriasis, tophi urici, hyperuricemia.

Kwas moczowy jest końcowym produktem metabolizmu puryn, a jego stężenie w surowicy u osób zdrowych wynosi 3–7 mg/dl. Hiperurykemia wiąże się z wyższym ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, a wzrost stężenia kwasu moczowego, zależny od nieprawidłowych nawyków żywieniowych, jest charakterystyczny dla populacji krajów wysoko rozwiniętych. Hiperurykemia może prowadzić do pojawiania się na skórze różnych zmian chorobowych. Jednocześnie kwas moczowy jest ważnym przeciwutleniaczem, odpowiedzialnym za 2/3 pojemności antyoksydacyjnej organizmu. W pracy przedstawiono zmiany skórne towarzyszące dnacie moczanowej (guzki dnawe, „dna prosówkowa”, dnawe zapalenie tkanki podskórnej). Dokonano także przeglądu piśmiennictwa i omówiono znaczenie hiperurykemii w łuszczyce. Świadomość i wiedza dermatologów na temat hiperurykemii może wpłynąć na szybsze rozpoznawanie zaburzeń metabolicznych u pacjentów na podstawie oceny skóry.

#### ADRES DO KORESPONDENCJI:

dr n. med. Agnieszka Owczarczyk-Saczonek  
Katedra i Klinika Dermatologii,  
Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej  
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski  
Miejski Szpital Zespolony  
al. Wojska Polskiego 30  
10-595 Olsztyn  
tel.: +48 601 057 800,  
+48 89 678 66 70  
faks: +48 89 678 66 75  
e-mail: [aganek@wp.pl](mailto:aganek@wp.pl)

### ABSTRACT

Uric acid is a final product of purine metabolism, and its concentration in the blood serum of healthy individuals is 3–7 mg/dl. Hyperuricemia is associated with higher cardiovascular risk, and its prevalence related to nutrition profile is characteristic for highly developed societies. It can lead to the appearance of certain skin lesions. On the other hand, uric acid is an important antioxidant, which is responsible for 2/3 of the antioxidant capacity of the body. In this article, the authors present skin lesions associated with gout (tophi, "miliarial gout", gouty panniculitis) and review the data of the literature and discuss the importance of hyperuricemia in psoriasis. Dermatologists' awareness and knowledge about hyperuricemia may favor a faster diagnosis of this metabolic disorder based on skin lesions.

### WPROWADZENIE

Kwas moczowy (ang. *uric acid* – UA) jest końcowym produktem metabolizmu puryn pochodzących z diety, syntezy *de novo* oraz rozpadu komórek. Pu-

ryny są rozkładane przez szereg enzymów, tworzą ksantynę i hipoksantynę, które następnie są utleniane przez oksydazę ksantynową do kwasu moczowego. Stężenie kwasu moczowego w surowicy u osób zdrowych wynosi 3–7 mg/dl (180–420 μmol/l) i jest

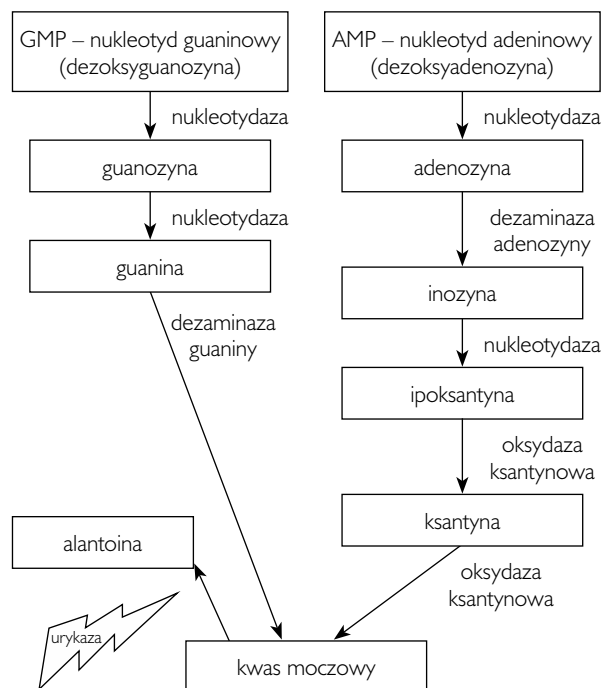
zwykle mniejsze u kobiet, ponieważ estrogeny zwiększają jego wydalanie [1, 2]. W organizmie człowieka produkowane jest około 250–750 mg kwasu moczowego w czasie doby (ryc. 1). Około 75% związku jest wydalane przez nerki z moczem w postaci wolnej lub soli (w zależności od pH moczu), 25% przechodzi do przewodu pokarmowego i jest rozkładane przez bakterie jelitowe [3–5].

Stężenie kwasu moczowego w surowicy oraz jego wydalanie nerkowe jest modulowane przez gen SLC2A9, regulujący transport glukozy i fruktozy. Prawdopodobnie jego polimorfizm odpowiada za wyższe stężenie kwasu moczowego w komórkach w reakcji na fruktozę [6]. W przeciwieństwie do większości ssaków ludzie i małpy człekokształtne nie mogą regulować stężenia kwasu moczowego z powodu braku urykazy (oksydazy moczanowej), dzięki której związek ten jest przekształcany do dobrze rozpuszczalnej alantoiny [1, 4, 6].

Kwas moczowy charakteryzuje się niską rozpuszczalnością w wodzie i osoczu, a osiągnięcie stanu nasycenia powyżej 6,4 mg/dl, szczególnie w środowisku kwaśnym, wiąże się z wytrącaniem w postaci kryształów. Prowadzi to do rozwoju m.in. dny moczanowej lub kamicy nerkowej. Wiązanie się z albuminami, które są jego transporterami, zwiększa rozpuszczalność kwasu moczowego, natomiast w środowisku zasadowym kwas moczowy tworzy moczany [7, 8].

Zwiększone stężenie kwasu moczowego w surowicy może być spowodowane wieloma czynnikami. Nagły jego wzrost może wywołać spożycie dużych ilości alkoholu, zespół rozpadu guza (w przebiegu chorób mielo- i limfoproliferacyjnych oraz jako powikłanie radio- i chemioterapii nowotworów) lub dieta o dużej zawartości puryn lub białek. Przewlekła hiperurykemia, poza nieprawidłowym żywieniem, może wynikać ze zmniejszenia szybkości przesączania kłębuszkowego, upośledzenia wydalania lub wzrostu całkowitej absorpcji kwasu moczowego [5, 9]. Niektóre leki, także stosowane w dermatologii, takie jak: cyklosporyna, kwas acetylosalicylowy w małych dawkach, diuretyki tiazydowe i pętlowe, mogą zwiększać jego stężenie.

Duże stężenie kwasu moczowego w surowicy jest czynnikiem ryzyka rozwoju chorób układu krążenia [4, 8]. Obserwuje się zależność pomiędzy jego wysokimi wartościami a przebytymi incydentami sercowo-naczyniowymi, w tym zawałem serca i udarem mózgu [10]. Hiperurykemia stanowi niezależny czynnik ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego [3–5, 11, 12]. Wpływ kwasu moczowego na te choroby zależy od jego stężenia. Każdy wzrost stężenia kwasu moczowego o 1 mg/dl powoduje zwiększenie ryzyka zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej o 15% [3]. W badaniach wykazano wpływ kwasu



Rycina 1. Synteza kwasu moczowego u człowieka [4]

Figure 1. Synthesis of uric acid in humans [4]

moczowego na proliferację komórek mięśni gładkich naczyń, dysfunkcję śródbłonna, aktywację subklinicznego stanu zapalnego w obrębie ścian naczyń, stres oksydacyjny, a także zwiększenie aktywności reniny, szczególnie przy utrzymującym się stężeniu powyżej 4 mg/dl [1, 8].

Stwierdzono również związek hiperurykemia z opornością na insulinę, cukrzycą typu 2, zespołem metabolicznym. Liczne badania podkreślają dodatnią zależność pomiędzy stężeniem kwasu moczowego a masą ciała i obwodem talii [11]. Otyłość brzuszna i wysoki wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index* – BMI) wiąże się z większą produkcją insuliny i leptyny oraz zmniejszonym wydalaniem kwasu moczowego. Insulina, działając stymulująco na układ renina-angiotensyna-aldosteron, przyczynia się do resorpcji zwrotnej kwasu moczowego w cewce proksymalnej [5, 11]. Synteza kwasów tłuszczowych w wątrobie jest związana z syntezą *de novo* puryn, a w konsekwencji także wzrostem stężenia kwasu moczowego. Wysokie spożycie w krajach uprzemysłowionych alkoholu (szczególnie piwa) oraz fruktozy, z powodu wyjątkowej zdolności tego cukru do wyczerpywania wewnątrzkomórkowego ATP, również wpływa na rozwój hiperurykemia [6, 13]. W badaniu Dalbeth i wsp. jednoznacznie wykazano, że BMI ma związek ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy i ryzykiem rozwoju dny moczanowej w odpowiedzi na przewlekłe spożywanie słodkich napojów i w efekcie obciążenie nerek fruktozą [14]. Istnieje jednak duża zmienność osobnicza w zakresie

stężenia kwasu moczowego w surowicy, wynikająca z uwarunkowań genetycznych [13].

Należy zaznaczyć, że kwas moczowy jest ważnym czynnikiem przeciwutleniającym, odpowiedzialnym za 2/3 pojemności antyoksydacyjnej organizmu. Ma on działanie stabilizujące witaminę C i E, bezpośrednio hamuje wolne rodniki, chroniąc błonę komórkową i DNA [8]. Zabezpiecza błonę erytrocytów przed peroksydacją lipidów, działa jak chelator żelaza, przyspiesza peroksydację miedzi, hamuje wewnątrzkomórkowy mitochondrialny stres oksydacyjny, zmniejsza wytwarzanie cytokin prozapalnych, interleukiny (IL)-1, IL-6, czynnika martwicy nowotworu  $\alpha$  (ang. *tumor necrosis factor  $\alpha$*  – TNF- $\alpha$ ) i aktywność śródbłonkowej syntetazy tlenu azotu [3]. Utrata ekspresji urykazy i wzrost stężenia kwasu moczowego zwiększały u ludzi i małp człekokształtnych zdolności antyoksydacyjne jako odpowiedź na wcześniejszą utratę zdolności syntezy witaminy C [15]. W związku z tym obserwuje się swoisty paradoks: nagły wzrost stężenia kwasu moczowego stanowi mechanizm obronny przed stresem oksydacyjnym, natomiast przewlekłe utrzymujące się jego podwyższone stężenie zwiększa ryzyko udaru i rozwoju chorób metabolicznych. Kwas moczowy jako przeciwutleniacz może działać tylko w środowisku hydrofilowym, co jest prawdopodobnie główną przyczyną ograniczenia jego funkcji. Samodzielnie może angażować się jako biologicznie aktywny czynnik prozapalny w pewnych warunkach stresu oksydacyjnego (szlak NADPH – oksydoreduktaza chinonu) [16].

U pacjentów z pęcherzycą zwykłą stwierdza się redukcję stężenia kwasu moczowego, co tłumaczy się zmniejszeniem zdolności antyoksydacyjnej związanej z działaniem wolnych rodników w czasie powstawania zmian chorobowych [17].

Kwas moczowy ma działanie ochronne przed rozwojem stwardnienia rozsianego oraz chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Parkinsona, choroba Alzheimera, stwardnienie zanikowe boczne. Dotychczas nie opisano przypadków współistnienia dny moczanowej i stwardnienia rozsianego [9, 18]. Na modelu zwierzęcym stwardnienia rozsianego u myszy obserwowano efekt zmniejszenia nasilenia objawów eksperymentalnego alergicznego zapalenia mózgu i rdzenia po podaniu kwasu moczowego [9].

Anegdotyczne są badania, w których wykazano pozytywną korelację pomiędzy ilorazem inteligencji i liczbą publikacji profesorów uniwersyteckich a stężeniem kwasu moczowego w surowicy. Podobieństwo struktury chemicznej moczanu i kofeiny może wyjaśniać efekt pobudzający [19]. Patil i wsp. stwierdzili natomiast wyższe stężenie kwasu moczowego u studentów z ilorazem inteligencji powyżej 160 w porównaniu z grupą o ilorazie inteligencji 80–120, przyjętymi jako wartości średnie [20].

## DNA MOCZANOWA A SKÓRA

Hiperurykemia jest uznawana za główny czynnik ryzyka wystąpienia dny moczanowej, jednak tylko u części pacjentów z przewlekłym podwyższonym stężeniem kwasu moczowego rozwinię się to schorzenie. O wystąpieniu dny moczanowej decydują predyspozycje genetyczne, zwłaszcza gen *GLUT9* (*SLC2A9*), którego produkt zmienia wydalanie kwasu moczowego [21]. W ostatniej dekadzie w krajach wysoko rozwiniętych zachorowalność na dnę moczanową wzrosła o ponad 200%. W Stanach Zjednoczonych dna moczanowa występuje u nawet 2,5% dorosłych. Przyczyną tego zjawiska jest epidemia otyłości, starzenie się społeczeństwa, dieta bogatobiałkowa i spożywanie napojów zawierających duże ilości fruktozy [22].

Dna moczanowa stanowi najczęstszą przyczynę zapalenia stawów u mężczyzn po 40. roku życia i jest pięciokrotnie częstsza u mężczyzn niż u kobiet przed menopauzą. Kobiety chorują zwykle po 65. roku życia i w tym wieku częstość występowania choroby jest porównywalna u obu płci. Estrogeny łagodnie zwiększają wydalanie kwasu moczowego, dlatego dna moczanowa jest niezwykle rzadko spotykana u młodych kobiet [4, 22].

W przebiegu dny moczanowej wyróżnia się następujące okresy [4]:

- bezobjawowej hiperurykemii,
- napadów ostrego zapalenia stawów (z obrzękiem tkanek miękkich),
- międzynaopadowy,
- przewlekłego zapalenia stawów – zaawansowanej dny (z guzkami dnawymi oraz rozległymi nadżerkami kostnymi w badaniu RTG).

Pierwszy napad dny moczanowej poprzedza zwykle wieloletni okres bezobjawowej hiperurykemii. Stopniowo dochodzi do gromadzenia się kryształów kwasu moczowego wokół stawów, a pod wpływem czynnika wywołującego, np. urazu, są one uwalniane do przestrzeni stawowej, co powoduje ostry napad. Kwas moczowy tworzy kryształy podobne do igieł, które aktywują inflamasom (wewnątrzkomórkowy kompleks białkowy regulujący odpowiedź zapalną), makrofagi i komórki dendrytyczne, a także receptory *Toll-like* stymulujące produkcję cytokin prozapalnych: IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  [23]. Do ogniska zapalenia migrują neutrofile, które pochłaniają kryształy, ulegając szczególnej formie śmierci, zwanej *NETosis* [24]. Po aktywacji uwalniają one DNA z jądra komórkowego oraz zawartość ziarnistości cytoplazmatycznych, tworząc *NET*-zewnątrzkomórkową sieć neutrofilów. Ta zewnątrzkomórkowa struktura, zawierająca również histony oraz białka ziarnistości granulocytów, jest zdolna uwięzić i zniszczyć wiele patogenów, w tym bakterie, grzy-

by, pierwotniaki, a także kryształy kwasu moczowego [25, 26]. Sieć ta pozwala również na związanie cytokin prozapalnych, co powoduje wyciszenie reakcji zapalnej. Proces *NETosis* ma również ogromne znaczenie w tworzeniu się guzków dnawych, ponieważ składają się one z sieci neutrofilów i gęsto upakowanych kryształów kwasu moczowego [24].

Ostra dna moczanowa charakteryzuje się ostrym zapaleniem stawu, zazwyczaj jednego, najczęściej pierwszego stawu śródstopno-paliczkowego (tzw. podagra), ale może zajmować również każdy inny staw. W metaanalizie Stewart i wsp. stwierdzono, że w 81–91% przypadków w pierwszym etapie dny dochodziło do zajęcia pierwszego stawu śródstopno-paliczkowego, co potwierdzono mikroskopową identyfikacją kryształów [27]. Objawy pozastawowe

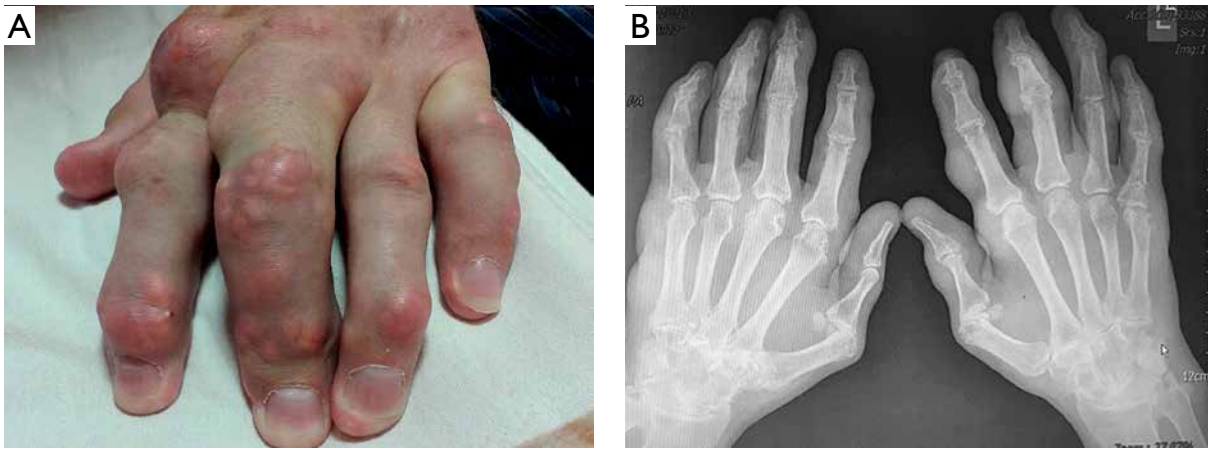
są związane z gromadzeniem się kwasu moczowego m.in. w nerkach i rozwojem przewlekłej nefropatii, tzw. nerki dnawej, co prowadzi do jej niewydolności, kamicy nerkowej, a także do wystąpienia specyficznych zmian na skórze. Pomiedzy ostrymi atakami dny stężenie kwasu moczowego w płynie stawowym może być niewielkie, ale kryształy są nadal deponowane w tkankach okołostawowych i błonie maziowej, co stanowi przyczynę przewlekłego zapalenia i destrukcji stawów [4].

Złotym standardem rozpoznawania dny moczanowej jest pobranie kredowobiałego materiału z guzka dnawego lub płynu stawowego i poszukiwanie w mikroskopii polaryzacyjnej moczanu sodu występującego w postaci dwójłomnych igieł [28, 29]. Badanie może być wykonane przez dermatologa.



**Rycina 2 A–E.** Pacjent 69-letni z guzkami dnawymi z owrzodzeniami (leczenie allopurynolem od 3 miesięcy z powodu dny moczanowej, kreatynina 1,8 mg/dl, eGFR 38 ml/min, kwas moczowy 6,0 ml/dl)

**Figure 2 A–E.** 69-year-old patient with tophi with ulcers (patient treated with allopurinol for 3 months because of gout, creatinine 1.8 mg/dl, eGFR 38 ml/min, uric acid, 6.0 ml/dl)



**Rycina 3.** A – Pacjent 42-letni z guzkami dnawymi w obrębie stawów rąk i stawu łokciowego (leczonego z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów oraz dny moczanowej – kwas moczowy 8,5 mg/dl). B – obraz RTG rąk – zwężenie szpar stawowych, nadżerki w obrębie kości, rozległa osteoliza, C – guzy dnawe stawu łokciowego

**Figure 3.** A – 42-year-old patient with tophi on joints of hand and elbow (treated for rheumatoid arthritis and gout, uric acid 8.5 mg/dl), B – X-ray image of hands – joint space narrowing, bone erosions, extensive osteolysis, C – tophi on the elbow



**Rycina 4.** Pacjent 64-letni z guzkami dnawymi małżowiny usznej, stawów rąk, stóp i stawu łokciowego (leczonego z powodu nadciśnienia tętniczego i dny moczanowej – kwas moczowy 6,2 mg/dl, otyłość – BMI 30,8 kg/m<sup>2</sup>)

**Figure 4.** 64-year-old patient with tophi on the ear lobe, on joints of hand and on elbow (treated for hypertension and gout, uric acid 6.2 mg/dl, obesity – BMI 30.8 kg/m<sup>2</sup>)

### Guzki dnawe

Guzki dnawe (ang. *tophi urici*) są najbardziej typowym obrazem przewlekłej dny moczanowej. Powstają w wyniku odkładania się kryształów kwasu moczowego w tkankach miękkich, wewnątrzstawowo i okołostawowo, zwłaszcza w okolicy pierwszego stawu śródstopno-paliczkowego, stawów skokowych, kolanowych i łokciowych oraz w ścięgnach i torebkach stawowych [30–32]. Inne spotykane lokalizacje guzków to małżowiny uszne, rzadziej fałdy nosowo-wargowe, twardówka, zastawki serca i rozstępy. Kumar i wsp. opisali obecność guzków dnawych niezwiązanych ze stawami (ryc. 2–4) i bez współistniejącej hiperurykემii [30]. Są one manifestacją przewlekłej dny moczanowej, ale mogą być jej pierwszym objawem, co powoduje trudności w ustaleniu rozpoznania [33]. Pacjent najczęściej odczuwa ból lub tkliwość guzków zlokalizowanych w obrębie stóp. Guzki mają tendencję do wtórnego tworzenia owrzodzeń z sączeniem kredowobiałej substancji, zawierającej kryształy kwasu moczowego [22, 34].

W badaniu histopatologicznym, aby uwidocznić kryształy, preparat należy utrwalić w alkoholu, ponieważ kontakt z wodą powoduje ich wypłukanie. Wskazane jest zastosowanie światła spolaryzowanego i czerwonego filtra, co pozwala na ich najlepsze uwidocznienie. Po utrwaleniu w formalinie kryształy widoczne są jako bezpostaciowe masy w skórze i tkance podskórnej otoczone przez ziarniniaki z ko-

mórkami olbrzymimi. Może dochodzić do ich wtórnego zwapnienia [35].

Leczenie dny moczanowej polega na zmniejszeniu stężenia kwasu moczowego w surowicy poniżej 6 mg/dl przy zastosowaniu inhibitorów oksydazy ksantyny (allopurynol, febuxostat) lub środków zwiększających wydalanie kwasu moczowego (probenecyd) [32, 36]. Leczenie chirurgiczne jest zarezerwowane dla przypadków powtarzających się ataków z deformacjami, silnym bólem, infekcją i destrukcją stawu [29, 31].

### Dna prosówkowa

Obecność na skórze rozsianych, niewielkich i bezbolesnych grudek zlokalizowanych na podłożu rumieniowym określa się mianem dny prosówkowej [37, 38]. Jest to rzadki objaw dny moczanowej. Grudki zawierają kremowobiałe złogi kwasu moczowego [39], którego stężenie w surowicy jest zwykle podwyższone, ale nawet prawidłowe wartości nie wykluczają diagnozy [38, 39]. W badaniu histopatologicznym stwierdza się cechy dny, a obserwacja w mikroskopie polaryzacyjnym uwidacznia kryształy moczanu sodu [39].

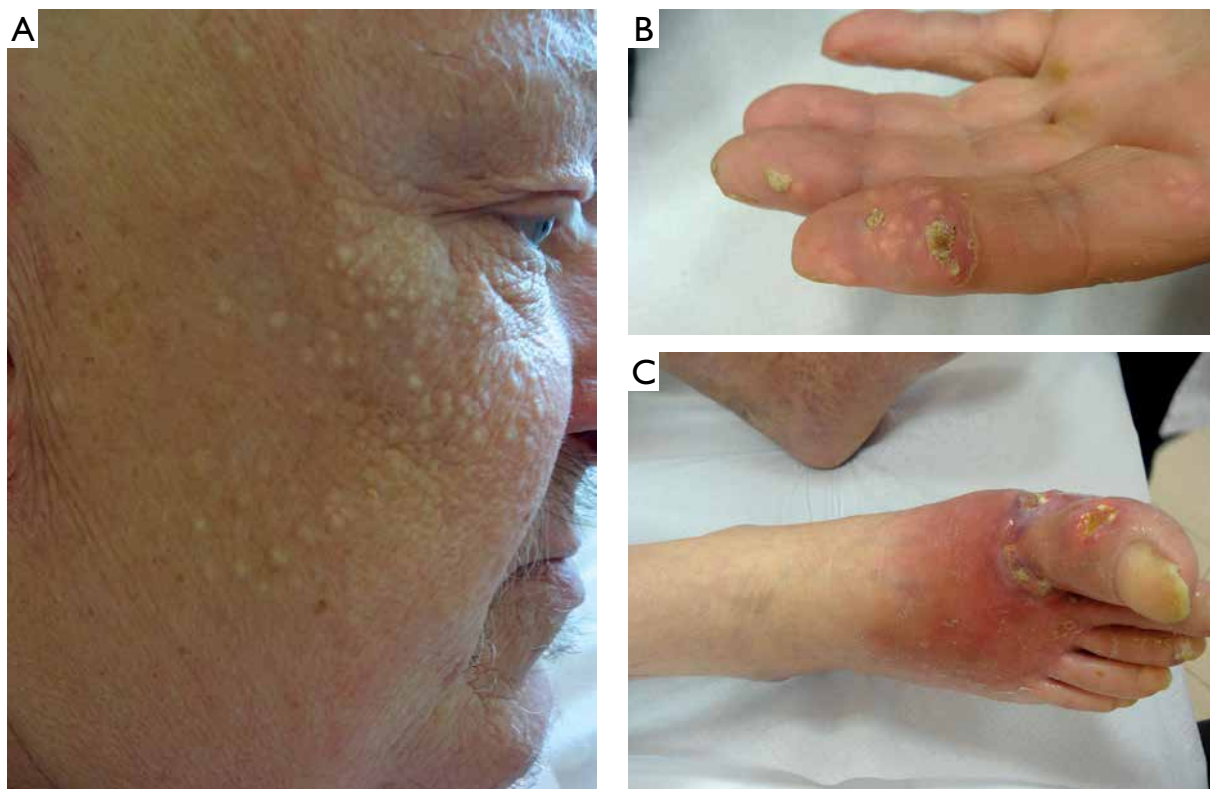
### Dnawe zapalenie tkanki podskórnej

Dnawe zapalenie tkanki podskórnej jest rzadką kliniczną manifestacją dny moczanowej, charakteryzującą się gromadzeniem depozytów kryształów soli monosodowej kwasu moczowego (moczanu sodu) w tkance podskórnej [22, 40]. Charakteryzuje się występowaniem stwardniałych, rumieniowatych guzków podskórnych, które mogą ulegać rozpadowi, i tworzeniem owrzodzenia (ryc. 5). Typowa lokalizacja to skóra kończyn dolnych i brzucha [40].

W obrazie histopatologicznym występuje martwica adipocytów, naciek zapalny z neutrofilów, złogi bezpostaciowego materiału eozynochłonnego i ziarniniaki typu ciała obcego w tkance podskórnej. Ponadto w mikroskopie polaryzacyjnym można stwierdzić kryształy dwójłomne [22, 40–42].

Do rozwoju dnawego zapalenia tkanki podskórnej predysponują prawdopodobnie wcześniejsze jej uszkodzenia, np. zastój żylny, żyłaki, przewlekły obrzęk związany z niewydolnością serca oraz wzrost aktywności amylazy lub lipazy w surowicy [40, 43].

U chorych z przewlekłą niewydolnością nerek obserwuje się zwiększenie aktywności enzymów



**Rycina 5 A–C.** Pacjent 64-letni z dną prosówkową na skórze policzków, guzki dnawe z owrzodzeniami oraz zapaleniem tkanki podskórnej w obrębie stopy (leczony z powodu cukrzycy typu 2, nadciśnienia tętniczego, stan po zawale serca, otyłość – BMI 32 kg/m<sup>2</sup>, łysienie uogólnione, kwas moczowy 11,2 mg/dl)

**Figure 5 A–C.** 64-year-old patient with miliary cutaneous gout on the cheeks, tophi with ulcers and inflammation of the subcutaneous tissue on the foot (patient is treated for diabetes type 2, hypertension, status after myocardial infarction, obesity – BMI 32 kg/m<sup>2</sup>, generalized alopecia, uric acid 11.2 mg/dl)

trzustkowych w surowicy spowodowane zmniejszonym klirensiem nerkowym [40], dlatego przewlekła niewydolność nerek jest czynnikiem ryzyka dnawego zapalenia tkanki podskórnej [40]. Ochoa i wsp. uważają, że zapalenie to może być spowodowane zaburzeniem dopływu krwi przez kryształki moczanu sodu, co nasila niedotlenienie tkanki podskórnej i pogłębia proces zapalny [40, 42]. Gaviria i wsp. opisał interesujący przypadek zapalenia tkanki podskórnej w przebiegu dny moczanowej, któremu towarzyszył przerost tkanki tłuszczowej [22].

Diagnostyka różnicowa dnawego zapalenia tkanki podskórnej obejmuje zapalenie tkanki podskórnej spowodowane osadzaniem się wapnia, amyloidu i szczawianów [41].

Nie ma swoistego leczenia dnawego zapalenia tkanki podskórnej. Niektóre doniesienia opisują poprawę zmian skórnych po leczeniu hiperurykemią dużymi dawkami allopurynolu 600–1200 mg/dobę w połączeniu z kolchicyną [41, 43].

W piśmiennictwie można także znaleźć opisy martwiczego zapalenia powięzi w przebiegu dny. W retrospektywnej analizie 15 przypadków Yu i wsp. [44] stwierdzili, że dochodziło do niego najczęściej w wyniku zakażenia ran lub septycznego zapalenia stawów. U 6 pacjentów pojawił się wstrząs septyczny, w wyniku którego 3 z nich zmarło. Z uwagi na wysoką śmiertelność schorzenie to wymaga szybkiej diagnozy i natychmiastowego podjęcia leczenia [44].

Inne objawy skórne hiperurykemią to: świąd skóry, świerzbiączka (*prurigo uratica*), erytromelalgia, rumień twarzy, hipertrychoza brwi, małżowin usznych [34].

## KWAS MOCZOWY A ŁUSZCZYCA

Już w 1930 roku Herrmann jako pierwszy stwierdził podwyższone stężenie kwasu moczowego ( $> 5$  mg/dl) u ponad 30% chorych na łuszczycę (ryc. 6), częściej skojarzone z łuszczycowym zapaleniem stawów [45]. Kwon i wsp. wykazali jego dodatnią korelację z PASI i BMI, niezależnie od płci [46]. Ghiasi i wsp. sugerują natomiast, że stężenie kwasu moczowego w surowicy zwiększa się wraz z nasileniem zmian chorobowych, czasem trwania łuszczycy oraz współistnieniem łuszczycowego zapalenia stawów [47]. Isha i wsp. ocenili stężenia białka C-reaktywnego (ang. *C-reactive protein* – CRP) i kwasu moczowego w surowicy u pacjentów z łuszczycą przed leczeniem i po 12 tygodniach terapii. Po zastosowaniu leczenia stężenie CRP zmniejszyło się o 50%, a redukcja stężenia kwasu moczowego nastąpiła u prawie 80% pacjentów [48]. Powyższe obserwacje dały podstawy do sformułowania teorii, że łuszczycy, która jest chorobą związaną ze zwiększeniem szybkości proliferacji komórek naskórka (ang. *turn-over*) i syntezy kwasów nukleinowych, w tym mechanizmie może prowadzić do hiperurykemii [46]. Podobne zjawisko jest obserwowane w zespołach mieloproliferacyjnych [49]. Jednocześnie istnieją sprzeczne doniesienia sugerujące, że podwyższone stężenia kwasu moczowego w łuszczycy są wynikiem predyspozycji genetycznej i współistniejących zaburzeń metabolicznych [50]. W badaniu Bruce i wsp. nie stwierdzono związku pomiędzy nasileniem zmian łuszczycowych (PASI) a stężeniem kwasu moczowego w surowicy, natomiast obserwowano korelację z towarzyszącymi



Rycina 6 A, B. Pacjent 64-letni z guzkami dnawymi w obrębie stóp (łuszczycy krostkowa, kwas moczowy 8,6 mg/dl, bez leczenia z powodu dny moczanowej)

Figure 6 A, B. 64-year-old patient with tophi on the feet (psoriasis pustular, uric acid 8.6 mg/dl, no treatment because of gout)

zaburzeniami metabolicznymi [51]. Eroglu i wsp. wykazali zwiększone stężenie zarówno CRP, jak i kwasu moczowego u osób z zespołem metabolicznym [52]. Podobnie Gisondi i wsp. stwierdzili u 20% chorych zwiększone stężenie kwasu moczowego w surowicy, istotnie większe u osób otyłych. W pracy, oprócz korelacji z masą ciała, wykazano zależność ze stężeniem trójglicerydów w surowicy, natomiast nie odnotowano związku z wiekiem, płcią, czasem trwania choroby i PASI [53]. Badania te potwierdzili Cassano i wsp. U chorych na łuszczycę stwierdzili oni znacznie większe stężenie kwasu moczowego w surowicy, niekorelujące z PASI, natomiast związane z ryzykiem rozwoju zespołu metabolicznego [54]. Gonzales-Gay i wsp. wykazali związek pomiędzy podwyższonym stężeniem kwasu moczowego i grubością kompleksu błony wewnętrznej i środkowej (ang. *intima-media thickness*) tętnic szyjnych u chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów, bez klinicznych objawów miażdżycy i współistniejących czynników ryzyka [55]. Wyniki te podkreślają potencjalną rolę kwasu moczowego jako czynnika ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej serca i zwiększonej śmiertelności u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów [55]. Kontrola stężenia kwasu moczowego może odgrywać rolę w profilaktyce rozwoju miażdżycy w tej grupie pacjentów.

### KWAS MOCZOWY A CHOROBY TKANKI ŁĄCZNEJ

W piśmiennictwie jest niewiele doniesień dotyczących problemu współistnienia dny moczanowej i układowych chorób tkanki łącznej. Z powodu istnienia jedynie nielicznych opisów przypadków klinicznych nie jest znana częstość współistnienia dny moczanowej i tocznia rumieniowatego układowego (ang. *systemic lupus erythematosus* – SLE). Należy zwrócić uwagę na fakt, że dna może w istotny sposób modyfikować przebieg kliniczny SLE, zwiększając częstość zajęcia nerek, zapalenia błon surowiczych, nasilonych bólów stawowych, powikłań hematologicznych, neurologicznych oraz występowania zmian na skórze w porównaniu z chorymi na SLE bez towarzyszącej dny moczanowej [33, 56, 57]. Sheik i wsp. wykazali, że hiperurykemia u chorych na SLE była istotnie związana z występowaniem udaru i neuropatii obwodowej, niezależnie od nadciśnienia i hiperlipidemii [58], natomiast Sabio i wsp. udowodnili związek pomiędzy podwyższonymi stężeniami kwasu moczowego, homocysteiny i sztywnością tętnic, co może wpływać na szybszy rozwój miażdżycy u tych chorych [59]. Kilka badań obserwacyjnych potwierdziło związek hiperurykemii z nadciśnieniem płucnym w przebiegu SLE [60].

Opisywano pojedyncze przypadki współistnienia twardziny układowej oraz dny moczanowej, które

świadczą o silnej korelacji hiperurykemii z występowaniem tętniczego nadciśnienia płucnego u tych chorych [33]. Gigante i wsp. wykazali zależność pomiędzy dużym stężeniem kwasu moczowego w surowicy i uszkodzeniem mikrokrążenia nerek u pacjentów z twardziną układową (sztywność tętnic oceniana w USG Doppler), mimo utrzymującej się prawidłowej czynności tego narządu [61].

### ZESPÓŁ LESCHA-NYHANA

Zespół występuje tylko u mężczyzn (chromosom X – mutacja w genie *HPRT1* kodującym fosforybozylotransferazę hipoksantynowo-guaninową) [62] i charakteryzuje się dysfunkcją motoryczną przypominającą porażenie mózgowie, zaburzeniami poznawczymi i behawioralnymi oraz nadprodukcją kwasu moczowego. Pierwsze objawy występują między trzecim a szóstym miesiącem życia. W pierwszych latach dochodzi do rozwoju zaburzeń pozapiramidowych (dystonia, choreoatetoz, *opisthotonus*) oraz piramidowych (spastyczność, hiperrefleksja). Upośledzenie funkcji poznawczych i zaburzenia zachowania pojawiają się pomiędzy drugim a trzecim rokiem życia. Trwałe samookaleczenia (gryzienie palców, ust i policzków, uderzanie głową lub kończynami) są charakterystyczną cechą choroby. Chorzy – nieświadomi tego, co robią – normalnie odczuwają ból. W późniejszym wieku występuje dnawe zapalenie stawów [62]. W celu zapobiegania samookaleczeniom stosuje się wkładki ochronne do jamy ustnej, usuwa się siekacze, a nawet podaje toksynę botulinową do mięśni żwaczy [63].

### PODSUMOWANIE

Hiperurykemia jest powszechnym zjawiskiem u osób z wyższym ryzykiem rozwoju chorób sercowo-naczyniowych (mężczyzn i kobiet po menopauzie) towarzyszącym otyłości, nadciśnieniu tętniczemu, cukrzycy i dyslipidemii. Wzrost częstości występowania hiperurykemii jest charakterystyczny dla populacji krajów wysoko rozwiniętych i wiąże się z nieprawidłowym odżywianiem. Wiedza dermatologów o hiperurykemii może wpłynąć na szybsze rozpoznanie zaburzeń metabolicznych na podstawie oceny skóry.

### **Konflikt interesów**

Autorzy zgłaszają brak konfliktu interesów.

### **Piśmiennictwo**

1. Maiuolo J., Oppedisano F., Gratteri S., Muscoli C., Mollace V.: Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol* 2016, 15, 8-14.



2. Mumford S.L., Dasharathy S.S., Pollack A.Z., Perkins N.J., Mattison D.R., Cole S.R. i inni.: Serum uric acid in relation to endogenous reproductive hormones during the menstrual cycle: findings from the BioCycle study. *Hum Reprod* 2013, 28, 1853-1862.
3. Chen C., Lü J.M., Yao Q.: Hyperuricemia-related diseases and xanthine oxidoreductase (XOR) inhibitors: an overview. *Med Sci Monit* 2016, 17, 2501-2512.
4. Grassi D., Ferri L., Desideri G., Di Giosia P., Cheli P., Del Pinto R. i inni.: Chronic hyperuricemia, uric acid deposit and cardiovascular risk. *Curr Pharm Des* 2013, 19, 2432-2438.
5. Johnson R.J., Segal M.S., Srinivas T., Ejaz A., Mu W., Roncal C.: Essential hypertension, progressive renal disease, and uric acid: a pathogenetic link? *J Am Soc Nephrol* 2005, 16, 1909-1919.
6. Le M.T., Shafiu M., Mu W., Johnson R.J.: SLC2A9-a fructose transporter identified as a novel uric acid transporter. *Nephrol Dial Transplant* 2008, 23, 2746-2749.
7. Kanbara A., Hakoda M., Seyama I.: Urine alkalization facilitates uric acid excretion. *Nutr J* 2010, 9, 45.
8. de Oliveira E.P., Burini R.C.: High plasma uric acid concentration: causes and consequences. *Diabetol Metab Syndr* 2012, 4, 12.
9. Kutzin M.K., Firestein B.L.: Altered uric acid levels and disease states. *J Pharmacol Exp Ther* 2008, 324, 1-7.
10. Feig D.I., Kang D.H., Johnson R.J.: Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008, 359, 1811-1821.
11. Malyszko J.: Zespół metaboliczny a nerki. [w:] Zespół metaboliczny. A. Mamcarz (red.), Medical Education, Warszawa, 2008, 433-445.
12. Sundstrom J., Sullivan L., D'Agostino R.B., Levy D., Kannel W.B., Vasan R.S.: Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension* 2005; 45, 28-33.
13. Nath S.D., Voruganti V.S., Arar N.H., Thameem F., Lopez-Alvarenga J.C., Bauer R. i inni.: Genome scan for determinants of serum uric acid variability. *J Am Soc Nephrol* 2007, 18, 3156-3163.
14. Dalbeth N., Phipps-Green A., House M.E., Gamble G.D., Horne A., Stamp L.K. i inni.: Body mass index modulates the relationship of sugar-sweetened beverage intake with serum urate concentrations and gout. *Arthritis Res Ther* 2015, 17, 263.
15. Glantzounis G.K., Tsimoyiannis E.C., Kappas A.M., Galaris D.A.: Uric acid and oxidative stress. *Curr Pharm Des* 2005, 11, 4145-4151.
16. Sautin Y.Y., Johnson R.J.: Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2008, 27, 608-619.
17. Yousefi M., Rahimi H., Barikbin B., Toossi P., Lotfi S., Hedayati M. i inni.: Uric acid: a new antioxidant in patients with pemphigus vulgaris. *Indian J Dermatol* 2011, 56, 278-281.
18. Schwarzschild M.A., Marek K., Eberly S., Oakes D., Shoulson I., Jennings D. i inni. Parkinson Study Group PRECEPT Investigators.: Serum urate and probability of dopaminergic deficit in early "Parkinson's disease". *Mov Disord* 2011, 15, 1864-1868.
19. De Giorgi A., Fabbian F., Pala M., Tiseo R., Parisi C., Misurati E. i inni.: Uric acid: friend or foe? Uric acid and cognitive function "Gout kills more wise men than simple". *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015, 19, 640-646.
20. Patil U., Divekar S., Vaidya S., Ruikar V.M., Patwardhan M.S.: Study of serum uric acid and its correlation with intelligence quotient and other parameters in normal healthy adults. *IJRTSAT* 2013, 6, 64-66.
21. Reginato A.M., Mount D.B., Yang I., Choi H.K.: The genetics of hyperuricaemia and gout. *Nat Rev Rheumatol* 2012, 8, 610-621.
22. Gaviria J.L., Ortega V.G., Gaona J., Motta A., Medina Baragan O.J.: Unusual dermatological manifestations of gout: review of literature and a case report. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2015, 3, e445.
23. Martinon F.: Mechanisms of uric acid crystal-mediated autoinflammation. *Immunol Rev* 2010, 233, 218-232.
24. Schett G., Schauer C., Hoffmann M., Herrmann M.: Why does the gout attack stop? A roadmap for the immune pathogenesis of gout. *RMD Open* 2015, 15 (Suppl 1), e000046.
25. Remijnsen Q., Kuijpers T.W., Wirawan E., Lippens S., Vandenebeele P., Vanden Berghe T.: Dying for a cause: NETosis, mechanisms behind an antimicrobial cell death modality. *Cell Death Differ* 2011, 18, 581-588.
26. Yipp B.G., Kuberski P.: NETosis: how vital is it? *Blood* 2013, 122, 2784-2794.
27. Stewart S., Dalbeth N., Vandal A.C., Rome K.: The first metatarsophalangeal joint in gout: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord* 2016, 17, 69.
28. Dalbeth N., Fransen J., Jansen T.L., Neogi T., Schumacher H.R., Taylor W.J.: New classification criteria for gout: a framework for progress. *Rheumatology (Oxford)* 2013, 52, 1748-1753.
29. Verma S., Bhargava P., Toprani T., Shah V.: Multiarticular tophaceous gout with severe joint destruction: a pictorial overview with a twist. *Indian J Dermatol* 2014, 59, 609-611.
30. Kumar P., Das A., Savant S.S., Mandal R.K., Hassan S.: Gout nodulosis: report of a rare case and brief review. *Dermatol Online J* 2015, 21, 1-8.
31. Aradoini N., Talbi S., Berrada K., Abourazzak F.Z., Harzy T.: Chronic tophaceous gout with unusual large tophi: case report. *Pan Afr Med J* 2015, 22, 132.
32. Neogi T.: Clinical practice: gout. *N Engl J Med* 2011, 364, 443-452.
33. Madej M., Morgiel E., Łuczak A., Kowalewska B., Wiland P.: Coexistence of systemic sclerosis and gout? Hyperuricemia in systemic sclerosis: case report and literature review. *Ann Acad Med Stetin* 2012, 58, 28-32.
34. Pastinszky I.: Objawy skórne w przypadkach zaburzenia materii. [w:] Zmiany skórne w chorobach wewnętrznych. I. Pastinszky, I. Racz (red.), PZWL, Warszawa, 1969, 426-430.
35. Brinster N., Calonje E.: Degenerative and metabolic diseases. [w:] McKee's Pathology of the Skin. J.E. Calonje, T. Brenn, A. Lazar, P. McKee, 4 wyd., Elsevier, Canada, 2014.
36. Hainer B.L., Matheson E., Wilkes R.T.: Diagnosis, treatment, and prevention of gout. *Am Fam Physician* 2014, 90, 831-836.
37. Jung H.Y., Yu D.S., Kim J.W., Jang E.D.: Disseminated cutaneous gout: a rare clinical presentation. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2016, 82, 204-205.
38. Lo T.E., Racaza G.Z., Penserga E.G.: 'Golden Kernels within the skin': disseminated cutaneous gout. *BMJ Case Rep* 2013, 2013, pii: bcr2013009735.
39. Mireku K.A., Burgoyne J.R., Davis L.S.: Miliarial gout: a rare clinical presentation. *J Am Acad Dermatol* 2014, 71, e17-e18.
40. Wang L., Rose C., Mellen P., Branam G., Picken M.M.: Gouty panniculitis with ulcerations in a patient with multiple organ dysfunctions. *Case Rep Rheumatol* 2014, 2014, 320940.
41. Choi C.M., Lew B.L., Lee S.H., Sim W.Y.: Gouty panniculitis also involving the bone marrow. *Acta Derm Venereol* 2013, 93, 189-190.
42. Ochoa C.D., Valderrama V., Mejia J., Rondon F., Villaroya N., Restrepo J.F. i inni.: Panniculitis: another clinical expression of gout. *Rheumatol Int* 2011, 31, 831-835.

43. **Pattanaprichakul P., Bunyaratavej S., McLain P.M., Varothai S.:** Disseminated gouty panniculitis: an unusual presentation of extensive cutaneous tophi. *Dermatol Pract Concept* 2014, 4, 33-35.
44. **Yu K.H., Ho H.H., Chen J.Y., Luo S.F.:** Gout complicated with necrotizing fasciitis - report of 15 cases. *Rheumatology (Oxford)* 2004, 43, 518-521.
45. **Baumann R.R., Jillson O.F.:** Hyperuricemia and psoriasis. *J Invest Dermatol* 1961, 36, 105-107.
46. **Kwon H.H., Kwon I.H., Choi J.W., Youn J.I.:** Cross-sectional study on the correlation of serum uric acid with disease severity in Korean patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2011, 36, 473-478.
47. **Ghiasi M., Ehsani A.H., Dahande A., Abdoreza M.:** Serum uric acid levels in patients with psoriasis. *Tehran Univ Med J* 2012, 70, 58-63.
48. **Isha, Jain V.K., Lal H.:** C-reactive protein and uric acid levels in patients with psoriasis. *Indian J Clin Biochem* 2011, 26, 309-311.
49. **Das S., Biswas U.K., Kumar A., Roy A.:** Study of serum carbonic anhydrase activity, uric acid, C-reactive protein levels and lipid parameters in patient with psoriasis. *NJDVL* 2013, 11, 20-27.
50. **Brenner W., Gschnait F.:** Serum uric acid levels in untreated and PUVA-treated patients with psoriasis. *Dermatologica* 1978, 157, 91-95.
51. **Bruce I.N., Schentag C.T., Gladman D.D.:** Hyperuricemia in psoriatic arthritis: prevalence and associated features. *J Clin Rheumatol* 2000, 6, 6-9.
52. **Eroglu E.S., Sade L., Yildirim A., Demir O., Bozbas H., Muderrisoglu H.:** Serum levels of C-reactive protein and uric acid in patients with cardiac syndrome X. *Acta Cardiol* 2009, 64, 207-211.
53. **Gisoni P., Targher G., Cagalli A., Girolomoni G.:** Hyperuricemia in patients with chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2014, 70, 127-130.
54. **Cassano N., Carbonara M., Panaro M., Vestita M., Vena G.A.:** Role of serum uric acid in conditioning the association of psoriasis with metabolic syndrome. *Eur J Dermatol* 2011, 21, 808-809.
55. **Gonzalez-Gay M.A., Gonzalez-Juanatey C., Vazquez-Rodriguez T.R., Gomez-Acebo I., Miranda-Filloo J.A., Paz-Carreira J. i inni:** Asymptomatic hyperuricemia and serum uric acid concentration correlate with subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease. *Semin Arthritis Rheum* 2009, 39, 157-162.
56. **Ho H.H., Lin J.L., Wu Y.J., Yu K.H., Chen J.Y., Luo S.F.:** Gout in systemic lupus erythematosus and overlap syndrome - a hospital-based study. *Clin Rheumatol* 2003, 22, 295-298.
57. **Yang Z., Liang Y., Li C., Xi W., Zhong R.:** Associations of serum urea, creatinine and uric acid with clinical and laboratory features in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2012, 32, 2715-2723.
58. **Sheikh M., Movvassaghi S., Khaledi M., Moghaddasi M.:** Hyperuricemia in systemic lupus erythematosus: is it associated with the neuropsychiatric manifestations of the disease? *Rev Bras Reumatol Engl Ed* 2016, 56, 471-477.
59. **Sabio J.M., Vargas-Hitos J.A., Mediavilla J.D., Navarrete-Navarrete N., Zamora-Posadas M., Pérez-Vicente S. i inni.:** Correlation of asymptomatic hyperuricaemia and serum uric acid levels with arterial stiffness in women with systemic lupus erythematosus without clinically evident atherosclerotic cardiovascular disease. *Lupus* 2010, 19, 591-598.
60. **Castillo-Martínez D., Marroquín-Fabián E., Lozada-Navarro A.C., Mora-Ramírez M., Juárez M., Sánchez-Muñoz F. i inni.:** Levels of uric acid may predict the future development of pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: a seven-year follow-up study. *Lupus* 2016, 25, 61-66.
61. **Gigante A., Barbano B., Barilaro G., Quarta S., Gasperini M.L., Di Mario F. i inni.:** Serum uric acid as a marker of microvascular damage in systemic sclerosis patients. *Microvasc Res* 2016, 106, 39-43.
62. **Nyhan W.L., O'Neill J.P., Jinnah H.A., Harris J.C.:** Lesch-Nyhan syndrome. [w:] *GeneReviews®* [Internet], R.A. Pagon, M.P. Adam, H.H. Ardinger, S.E. Wallace, A. Amemiya, L.J.H. Bean i inni (red.), University of Washington, Seattle, 1993-2016.
63. **Jathar P., Panse A.M., Jathar M., Gawali P.N.:** Lesch-Nyhan syndrome: disorder of self-mutilating behavior. *Int J Clin Pediatr Dent* 2016, 9, 139-142.

Otrzymano: 17 X 2016 r.

Zaakceptowano: 7 I 2017 r.